

Sangrado durante la Anticoagulación Oral: Alerta sobre un Mal Mayor

Paulo de Lara Lavítola, Guilherme Sobreira Spina, Roney Orismar Sampaio, Flávio Tarasoutchi, Max Grinberg

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: El sangrado es una de las grandes preocupaciones en pacientes bajo anticoagulación oral.

Objetivo: Investigar causas determinantes del sangrado en usuarios de anticoagulante oral.

Métodos: Se realizó el seguimiento, prospectivamente, por $48 \pm 7,2$ meses, de 360 pacientes con fibrilación atrial (FA), todos en uso de anticoagulante oral (ACo) con INR-objetivo de 2,0-3,5, evaluados en promedio cada 30 días. Los pacientes se investigaron sobre la presencia de patología asociada que llevara al sangrado.

Resultados: Participaron en este estudio 338 pacientes. De ellos, 210 (62,13%) eran del sexo femenino. La estenosis mitral estaba presente en 218 pacientes (64,4%), la prótesis biológica mitral en 64 (18,9%) y la insuficiencia de la válvula mitral en 56 (16,5%). El sangrado ocurrió en 65 pacientes (19,2%) y de forma grave en 7 (10%). En 38/65 pacientes (58,5%), se identificó nueva enfermedad asociada, facilitadora del sangrado. En el 100% de los pacientes con sangrado en el intervalo terapéutico, se encontró enfermedad asociada, contra el 49,05% de diagnóstico de enfermedades asociadas en aquellos con INR > 3,5 ($p = 0,001$).

Conclusión: El diagnóstico de enfermedad local asociada al sangrado fue frecuente entre los medicados con anticoagulante oral (58,5%). Hubo asociación entre sangrado con INR en el intervalo terapéutico (INR 2,0-3,5) y diagnóstico de patología predisponente a sangrado ($p < 0,001$). En pacientes en uso de anticoagulante oral que presentan sangrado, es indispensable la investigación de la causa, sobre todo si la INR está en el intervalo terapéutico. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 171-176)

Palabras clave: Hemorragia, anticoagulantes, estenosis de la válvula mitral, fibrilación atrial.

Introducción

La posibilidad de ocurrencia de evento tromboembólico en portadores de fibrilación atrial y enfermedad valvular reumática es elevada¹.

Varios estudios, como The Framingham study², demostraron que la probabilidad de tromboembolismo en los pacientes con ritmo de fibrilación atrial (FA) é 17,5 veces mayor con relación a la población en general, sin arritmia. La prevención antitrombótica resulta indispensable para este grupo especial de pacientes. La warfarina es el anticoagulante oral más utilizado mundialmente³. Uno de los efectos colaterales más temidos durante el uso de la warfarina es el sangrado⁴.

En los pacientes con válvula nativa o bioprótesis que mantiene ritmo de FA, el intervalo terapéutico recomendado para la prevención de trombogénesis se encuentra con la proporción internacional normalizada (INR) entre 2 y 3. En los portadores de prótesis mecánica, independientemente del

ritmo cardíaco, este intervalo se eleva para 2,5 a 3,5. Valores de INR más elevados que los programados exponen a los indeseables riesgos de sangrado. Pero, ¿sería sólo la acción del anticoagulante la única responsable por el sangrado, al reducir la formación de los factores procoagulantes de dependientes de vitamina K, o existen otras patologías ocultas desconocidas por el pacientes que favorecen la hemorragia?

Buscamos analizar posibles causas clínicas asociadas a la anticoagulación oral que puedan contribuir para el evento hemorrágico.

Métodos

Se realizó el seguimiento en forma prospectiva, durante $48 \pm 7,2$ meses, de 360 pacientes de ambos sexos, en uso por más de 60 días de anticoagulante oral, portadores de enfermedad valvular reumática con válvula nativa o prótesis biológica asociada a fibrilación atrial.

Los criterios de inclusión fueron: edad igual o superior a 18 años; residir en la ciudad de São Paulo, capital, no muy distante del hospital donde se realizó el estudio; tener teléfono y nivel cognitivo para comprender el complejo tratamiento con anticoagulación oral.

La inclusión de los pacientes ocurrió de forma secuencial, en el momento en que se realizaba en el ambulatorio de

Correspondencia: Paulo de Lara Lavítola •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César -

05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: m.lavitola@yahoo.com.br

Artículo recibido el 09/01/08; revisado recibido el 19/03/08;

aceptado el 07/04/08.

nuestra institución el análisis de los valores de tiempo de protrombina con enfoque en la INR. Éste fue el parámetro de laboratorio utilizado para evaluar la necesidad de ajuste del medicamento. Se buscó mantener la INR entre los valores objetivo de 2,0 y 3,5, con promedio de 2,5. Con esa finalidad, se orientaron retornos periódicos, cada 30 días en promedio. Cualquier sangrado debería ser comunicado al equipo médico investigador, por teléfono o a través de la emergencia, local al cual debería dirigirse frente a un evento hemorrágico. Para este estudio, se computaron como sangrado sólo pérdidas sanguíneas que llevaran al paciente a buscar atención médica, ya sea con comunicación telefónica, o en la emergencia de nuestra institución. De esta forma se excluyeron sangrados triviales como pequeños hematomas y gingivorragias.

En todos los pacientes que presentaron sangrado se calculó la INR al momento del evento clínico. Las investigaciones se realizaron por medio de exámenes complementarios de imagen indicados de acuerdo con la sospecha clínica o con el tipo de sangrado y por el método hematológico para, por medio del hemograma, cuantificar las repercusiones de la pérdida sanguínea. Todos los pacientes con sangrado, identificados como originados en el tracto gastrointestinal realizaron al menos endoscopia digestiva alta y colonoscopia. Las pacientes con hemorragias ginecológicas con INR en valores objetivo o un poco por encima de éste ($INR \geq 3,5$) se encaminaron para evaluación especializada. Pacientes en edad fértil con sangrado fuera del período menstrual también se encaminaron para investigación.

Durante el sangrado, se suspendió el anticoagulante oral. Las hemorragias se cuantificaron de leve a moderada cuando la consulta se restringía a la observación clínica. Cuando se definió como sangrado grave, hubo necesidad de reposición de sangre por disminución de la hemoglobina de hasta 5 puntos con inestabilidad hemodinámica.

Resultados

De los 360 pacientes seleccionados, 22 de ellos perdieron el contacto con el equipo controlador durante el seguimiento. En la población que se dio seguimiento, 338 pacientes, hubo predominancia del sexo femenino (62,13%) y de edad inferior a 65 años (86,8%) (tab. 1).

De las disfunciones valvulares, la estenosis mitral estuvo presente en más de la mitad de la población estudiada (64,4%), la insuficiencia de la prótesis biológica mitral en el 18,9% y de la válvula nativa mitral en el 16,5% (tab. 1).

Sólo el 50,1% de los exámenes de INR presentaron resultados dentro de los valores recomendados (gráf. 1).

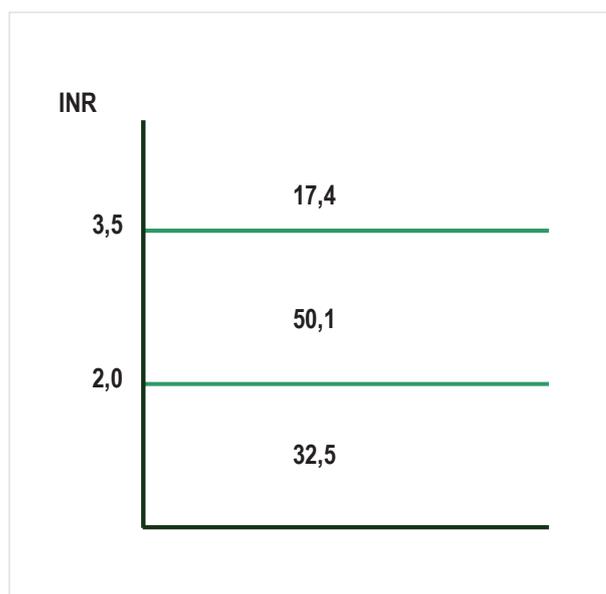


Gráfico 1 – Porcentaje de los valores de INR.

Tabla 1 – Características de la población estudiada y del sangrado

Variable	Casuística			Sangrado				p	
	n	%	Edad	Presente	%	Ausente	%		
Sexo	Femenino	210	62,13	43 ± 6	47	22,38	163	77,6	0,06 ¹
	Masculino	128	37,7	55 ± 8	18	14,06	110	85,9	
	Total	338			65	19,23	273		
Edad	< 65 años	293	86,8		45	15,35	248	84,65	0,001 ²
	> 65 años	45	13,2		20	44,45	25	55,55	
	Total	338			65		273		
Valvulopatía	Estenosis mitral	218	64,4		39	17,88	179	82,11	
	Pr. biol. mitral	64	18,9		21	32,81	43	67,18	
	Insuf. mitral	56	16,5		5	8,92	51	91,07	
	Total	338			65		273		

1 - Test exacto de Fisher; 2 - Chi-cuadrado.

Hubo 65 pacientes (19,2%, incidencia del 4,8% por año) con eventos hemorrágicos, de los cuales 53 (81,54%) con INR $\geq 3,5$ y en 12 con INR $< 3,5$. De esa forma, valores elevados de INR se asociaron significativamente ($p = 0,0001$ OR = 7,17 (3,69 – 13,92)) con sangrado (tab. 2). La lesión oculta facilitadora del sangrado se encontró en 38 (58,46%) de los pacientes que presentaron sangrado.

En los 12 pacientes (100%) que presentaron sangrado con INR en el intervalo terapéutico (INR $< 3,5$), se identificó patología asociada. En aquellos con sangrado con valores de INR $\geq 3,5$, se identificaron patologías asociadas al sangrado en 26 (49%). Así, el sangrado que tuvo lugar cuando los valores de INR estaban en el intervalo terapéutico recomendado se asoció de manera significativa ($p = 0,0001$, riesgo relativo 2,03 (1,45 – 2,3)) al diagnóstico de enfermedades predisponentes al sangrado. De esa forma, el diagnóstico de patología asociada fue dos veces más frecuente en pacientes con sangrado en el intervalo terapéutico (tab. 3).

Encontramos incidencia dos veces mayor de sangrado entre

aquellos con edad más avanzada (mayores de 65 años), $p = 0,001$ (tab. 1). Observamos tendencia no significativa ($p = 0,058$) a diagnóstico más frecuente de enfermedades asociadas en pacientes con edad menor que 65 años (tab. 3).

El aparato genital femenino fue el local más frecuente donde se identificó el sangrado asociado a la presencia de patología predisponente al evento hemorrágico (76,6%), seguido por el tracto gastrointestinal (50%) y urinario (55,5) (tab. 4). Algunos pacientes tenían más de una patología asociada. El sangrado fue identificado con mayor frecuencia en el grupo femenino (47 pacientes) asociado a patología oculta presente en mayor proporción (61,70%) ($p = 0,41$; tab. 3). Frente al sangrado ginecológico con INR-objetivo, se orientaba para evaluación especializada.

Los eventos hemorrágicos diagnosticados como graves fueron observados en 7 pacientes (10% de los pacientes que presentaron sangrado); en cinco de ellos, se verificó presencia de patología asociada. Así, la presencia de sangrado grave no constituyó factor de riesgo para el diagnóstico de enfermedad asociada ($p = 0,69$) (tab. 2). Tampoco observamos asociación entre valores de INR $\geq 3,5$ ($p = 0,604$ – Fisher – tab. 5).

No se registraron óbitos derivados del sangrado tanto para los que presentaron patología oculta como en su ausencia.

De los exámenes complementarios de imagen, las escopías (colonoscopia y endoscopia digestiva alta) fueron las más útiles en la identificación de la enfermedad según el local de sangrado.

Tabla 2 – Sangrados y valores de INR

	Sangrado		Total	p
	Presente	Ausente		
INR	$\geq 3,5$	53	104	53
	$< 3,5$	12	169	12
	Total	65	273	65

1 - Test chi-cuadrado.

Discusión

Es de buena aceptación la idea de la utilización del anticoagulante oral en pacientes con enfermedad valvular

Tabla 3 – Características de los pacientes que presentaron sangrado

	Patología		Total	p	
	Presente	Ausente			
INR	$\geq 3,6$	26	27	53	
	$< 3,5$	12	0	12	
	Total	38	27	65	$< 0,001^1$
Leve / moderado	33	25	58		
Grave	5	2	7		
Total	38	27	65	0,69 ¹	
Edad	> 65 a.	8	12	20	0,058 ¹
	≤ 65 a.	30	15	45	
Sexo	Masculino	9	9	18	
	Feminino	29	18	47	0,414 ¹
	Total	38	27	65	

1 - Test exacto de Fisher.

Tabla 4 – Patología identificada de acuerdo con el local de sangrado

Patología	n	%
Presente	5	55,5
- Pólipo vejiga	2 (22,2%)	
- Neoplasia		
- Vejiga	1 (11,1%)	
- Próstata	1 (11,1%)	
- Cálculo renal	1 (11,1%)	
Ausente	4	44,4
Total	9	100,0
Patología	n	%
Epistaxis		
- Presente	6	
- Ausente	6	
Total	12	
Patología	n	%
Sangrado ginecológico	23	76,67
- Neoplasia	2 (6,67%)	
- Menopausia	8 (26,6%)	
- Clímax	7 (23,33%)	
- Mioma uterino	6 (20,0%)	
Ausente	7	23,33
Total	30	100,0
Patología	n	%
Presente	10	50,0
- Neoplasia		
- Hemorroides	4 (20,0%)	
- Divertículo	2 (10,0%)	
- Pólipo	1 (5,0%)	
- Úlcera gástrica	3 (15,0%)	
Ausente	10	50,0
Total	30	100,0

reumática asociada a fibrilación atrial⁵. Desde hace décadas, conclusiones de estudios bien documentados demuestran que en esa población de enfermos es elevada la probabilidad de eventos tromboembólicos, llegando a ser siete veces mayor cuando se la compara con la población en general⁶. El fenómeno tromboembólico puede también modificar

Tabla 5 – Relación del sangrado e índices de INR

	≥ 3,6	< 3,5	Total	P
Level/ moderado	48	10	58	0,604 ¹
Grave	5	2	7	
Total	53	12	65	

1 -Fisher.

de forma expresiva la historia natural de la enfermedad valvular reumática. Una vez instalado, no existen medios eficientes para revertirlo, quedan el paciente expuesto a sus consecuencias. No obstante, actualmente existen medios de prevención que reducen, aunque no eliminan por completo, los fenómenos tromboembólicos⁷. La prevención del tromboembolismo debe estar siempre presente durante el seguimiento de la evolución de la patología valvular, principalmente en presencia de FA⁸.

El anticoagulante oral de elección es la warfarina, que a pesar de ser utilizada en la clínica médica desde hace más de cincuenta años, es una droga de difícil manejo, con concentraciones tóxicas muy próximas a las dosis eficaces. Un sinnúmero de situaciones externas pueden romper estos límites, lo que justifica la dificultad del tratamiento y la complejidad de normas a ser obedecidas por aquellos que se someten a éste⁹.

El control de laboratorio para ajuste de la dosis eficaz de la warfarina se basó en los índices de la proporción internacional normalizada (INR), criterio de estandarización propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1982¹⁰. El esfuerzo del equipo médico alertando a la población estudiada en cuanto a factores que influyen en la intensidad de los efectos de la droga no fue suficiente para evitar que sólo aproximadamente el 50% de los exámenes de INR estuvieran dentro de los valores objetivo. Se demostró la misma dificultad descrita en la literatura en la adecuación en los resultados referentes a la anticoagulación¹¹. A pesar de los ajustes frecuentes de la posología, el 17,4% de los exámenes de INR estaban con valores por encima de los considerados seguros, reflejo de dosis excesivas del medicamento, exponiendo a los pacientes a riesgos de sangrado.

Hylek et al.¹² demostraron que el riesgo de sangrado está vinculado a los valores de INR. La probabilidad de sangrado aumenta a medida que la INR se eleva¹², hecho bien demostrado en el presente estudio, en el que la probabilidad de sangrado entre los que alcanzaron valores de INR superiores a 3,5 fue siete veces mayor con relación al grupo con INR-objetivo (tab. 2)¹³.

En este estudio, no se pueden atribuir al uso del anticoagulante oral los eventos hemorrágicos ocurridos cuando los índices de INR se encontraban en el intervalo terapéutico, pues se constató la presencia de enfermedades subclínicas que predisponían al sangrado en todos los pacientes con INR entre 2,0 y 3,5.

La complejidad en el tratamiento con los inhibidores

de la vitamina K quedó documentada al constatarse que los pacientes, en los cuales se identificó la presencia de enfermedad con potencial de sangrado, estuvieron expuestos a la incidencia dos veces mayor de presentar alguna pérdida de sangre, independientemente de la adecuación de la dosis de warfarina. Se deduce que ciertas enfermedades presentes en usuarios de anticoagulante oral se volvieron factores aislados de riesgo para eventos hemorrágicos (tab. 2).

Todos los pacientes que componían el grupo del presente estudio desconocían la presencia de enfermedad asociada. Por esa razón, el diagnóstico de la lesión oculta sólo fue posible después de ser sometidas a examen clínico y de imagen, que se complementaron por examen hematológico.

Como las anomalías orgánicas asociadas eran desconocidas y no presentaban manifestaciones clínicas, se puede inferir que éstas probablemente no serían identificadas de manera precoz si no hubiera sangrado. En muchos pacientes, el sangrado llevó al diagnóstico precoz de neoplasias.

Con el objetivo de establecer la correlación entre sangrado y valores de INR, los participantes de este estudio fueron exhaustivamente orientados a acudir a la emergencia de la institución y a comunicarse por teléfono con el equipo médico frente a cualquier sangrado, lo que hizo posible conocer el valor de INR al momento del evento.

Algunos autores llaman la atención para la mayor sensibilidad a la warfarina presentada por pacientes mayores, lo que los pondría en situación de mayor riesgo para sangrado¹⁴. Nuestros datos coinciden con los de la bibliografía, al encontrar incidencia dos veces mayor de sangrado entre aquellos con edad más avanzada (mayores de 65 años) (tab. 1). Observamos tendencia no significativa ($p = 0,058$) a diagnóstico más frecuente de enfermedades asociadas en pacientes con edad menor que 65 años. Tal hallazgo puede ser explicado por el elevado porcentaje de pacientes de mujeres relativamente jóvenes en nuestra muestra, llevando así a frecuentes eventos hemorrágicos ginecológicos desencadenados por climaterio y menopausia.

Se constató que la población femenina predominó con relación a la masculina, justificativa para la prevalencia de la estenosis de la válvula mitral y secuela de la fiebre reumática que, a su vez, incide en forma preferente en el sexo femenino¹⁵. El promedio de edad de la población femenina estudiada fue de 52,44 años. Las 30 mujeres que

presentaron metrorragia fueron encaminadas para evaluación ginecológica. En 15 de ellas se constató disturbio hormonal por hipoestrogenismo, por falla de ovario. Por ser menopáusicas, hacían uso de estrógeno, hecho que las exponía a la actuación menor del PAI-1 y al aumento de la fibrinólisis. De ahí la ocurrencia de sangrado uterino favorecido por la presencia de la droga antivitaminas K.

Todos los que presentaron sangrado obedecieron a las normas establecidas, acudiendo inmediatamente al servicio de emergencia. Esta actitud facilitó el éxito de la corrección del motivo de la hemorragia. Tal vez la búsqueda precoz de socorro médico haya hecho que sólo 7 de los 65 pacientes que presentaron sangrado necesitaran reposición volémica.

Recordando el dicho popular, "No hay mal que por bien no venga", el temido sangrado, una vez identificado y corregida su causa rápidamente, ayudó a identificar defectos orgánicos antes de que surgieran desastrosas consecuencias.

Conclusión

Todos los pacientes que presentaron sangrado con índices de INR en el intervalo terapéutico (INR 2,0-3,5), en nuestro estudio, tuvieron diagnóstico de patología predisponente a sangrado.

Los pacientes con sangrado en valores terapéuticos de INR presentaron una probabilidad dos veces mayor de hallazgo de patología predisponente a sangrado.

Es frecuente el hallazgo de enfermedad predisponente a sangrado en pacientes bajo anticoagulación oral (58% en nuestro estudio).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Coulshed N, Epstein EJ, Mckendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970; 32: 26-34.
2. The Framingham study. *Neurology*. 1978; 28: 973.
3. Shetty HGM, Woods F, Routledge PA. The pharmacology of oral anticoagulants: implications for therapy. *J Heart Valve Dis*. 1993; 2: 53-62.
4. Levine MN, Rakob G, Beyth RJ, Kearan C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl): 287S-310S.
5. Bussey HI, Chiquette EE. Control of Warfarin treatment and problems with the International Normalized Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1997; 3: S16-S23.
6. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J*. 1964; 1: 209-12.
7. Butchart EG. Thrombogenesis and anticoagulation in heart valve disease: towards a rational approach. [Editorial]. *J Heart Valve Dis*. 1993; 2: 1-6.
8. Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest*. 1995; 108: 360S-370S.
9. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006; 117: 493-9.

10. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001; 119: 225-385.
11. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1033-5.
12. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996; 335: 540-6.
13. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2001; 119: 108S-121S.
14. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients Warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 745-2.
15. Sampaio RO, Grinberg M. Cardiopatia valvar na mulher. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1996; 6: 757-62.